

10/50632525  
506

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2003年9月12日 (12.09.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/074039 A1

(51) 国際特許分類7: A61K 31/19, A61P 9/12, A23L 1/30

知県 名古屋市瑞穂区高田町 1-23-3 Aichi (JP). 塚本 義  
則 (TSUKAMOTO,Yoshinori) [JP/JP]; 〒 475-0917 愛  
知県 半田市清城町 3-3-23 Aichi (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/01967

(74) 代理人: 平木 祐輔, 外 (HIRAKI,Yusuke et al.); 〒  
105-0001 東京都港区虎ノ門一丁目17番1号 虎ノ門5  
森ビル 3階 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2002年3月4日 (04.03.2002)

(81) 指定国 (国内): CA, KR, US.

(25) 国際出願の言語: 日本語

規則4.17に規定する申立て:

— すべての指定国ための不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て (規則4.17(v))

(26) 国際公開の言語: 日本語

添付公開書類:

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社ミツカングループ本社 (MITSUKAN GROUP CORPORATION) [JP/JP]; 〒 475-8585 愛知県 半田市 中村町 二丁目 6 番地 Aichi (JP).

— 國際調査報告書  
— 不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 多山 賢二

(TAYAMA,Kenji) [JP/JP]; 〒 475-0851 愛知県 半田市

堀崎町 2-17 Aichi (JP). 近藤 詩乃 (KONDOW,Shino)

[JP/JP]; 〒 475-0828 愛知県 半田市瑞穂町 10-7-3 Aichi

(JP). 秋田 遼男 (AKITA,Sumio) [JP/JP]; 〒 467-0808 愛

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。



A1

(54) Title: COMPOSITIONS FOR PREVENTING HYPERTENSION

WO 03/074039

(54) 発明の名称: 高血压予防用組成物

(57) Abstract: Compositions which can regulate an increase in blood pressure and have a high safety without showing any side effects. Namely, foods or medicinal compositions for preventing hypertension whereby an increase in blood pressure can be regulated through oral intake over a long period of time, characterized by containing at least one member selected from among acetic acid, acetate ion and acetic acid salts.

(57) 要約: 本発明は、血圧上昇を抑制することのできる、副作用がなく安全な組成物に関する。すなわち、長期経口摂取によって血圧上昇を抑制する組成物であって、酢酸、酢酸イオン及び酢酸塩から選ばれる少なくとも一種を含有することを特徴とする、高血圧予防用食品又は医薬品組成物に関する。

## 明細書

## 高血圧予防用組成物

5 技術分野

本発明は、高血圧予防用組成物、さらに詳しくは、長期経口摂取によつて血圧上昇を抑制する効果を有し、高血圧を予防するために用いることができる食品又は医薬品組成物に関する。

10 背景技術

近年、生活習慣病の予防が盛んに呼ばれている。それにも関わらず、動脈硬化やこの前兆として認識されてきた各種生活習慣病の患者やこれらの予備軍は減少していないのが現状であり、生活習慣病を治療するために、実際に様々な角度から解析が試みられ、薬剤の開発が精力的に進められてき  
15 いる。

生活習慣病の中で患者や予備軍の数が多い症状としては、高血圧が挙げられる。平成10年の国民栄養調査（国民栄養の現状、健康・栄養情報研究会 編、第一出版、p. 54、2000年）によると、調査した15歳以上の男女の血圧値から、高血圧とされるのは、男性で25.3%、女性で  
20 20.6%におよび、境界域とされる男性は19.8%、女性は14.5%の割合で存在した。この調査データからすると、日本における高血圧の予備軍は、1000万人以上存在することを意味し、極めて問題のある状況となってきた。高血圧の成因は明らかにされていないが、素因（遺伝）と環境（生活習慣）が関与し、その相互作用によるものと考えられている。

25 高血圧を改善する薬剤、すなわち降圧剤の開発は目覚しいものがあり、

利尿剤や交感神経遮断剤 ( $\alpha$  1 遮断剤、 $\beta$  遮断剤)、ACE 阻害剤、カルシウム拮抗剤、アンジオテンシン II 受容体拮抗剤が使用されてきている。しかし、副作用が存在し、専門医の処方の上で慎重かつ厳格に使用されているのが実情である。降圧剤は具合の悪い時だけ飲めばよいというものではなく、適量を長期にわたって服用して初めて真の効果が期待できる。予防にも有効とされる降圧剤であるが、医薬品であるだけに予防目的のために長期に渡って使用することは、国民医療費の増加という深刻な経済的負担を招くことも明らかである。以上の理由で、誰でも気軽に利用でき、より安価で副作用をほとんど心配する必要がなく、手に入れやすい血圧上昇抑制物質を見つけ出しが望まれていた。

### 発明の開示

本発明の目的は、長期経口摂取によって血圧上昇を抑制する物質で、副作用がほとんどなく、極めて安価で、手に入れることが容易な物質を見つけること、これを含む食品や医薬品組成物として提供することにある。

そこで本発明者らは、前記課題を解決するために、以下のような検討を行った。

#### (1) スクリーニング系の検討

誰でも気軽に利用でき、安価で副作用をほとんど心配する必要のない、手に入れやすいと判断できる多くの物質の中から、血圧上昇を抑制する物質を探索するには、通常、培養細胞や臓器、酵素のレスポンスに着目した *in vitro* 試験管スクリーニングが実施される。しかし、試験管スクリーニングでポジティブであったものでも、*in vivo*、すなわち動物実験でポジティブとは限らないし、逆に、生体内の状態とは微妙に異なる *in vitro* 試験管スクリーニング系では、*in vivo* で本来効果

があるものでも、*in vitro*では効果を示さないことも予想できる。そこで、本発明者らは、あえて費用も時間もかかる動物実験にこだわり、また動物飼育期間も2ヶ月という長期におよぶスクリーニングを数多くの安全性の高い物質について実施した。

5 すなわち、本態性高血圧のモデル動物であるSHRラットを用い、週齢の増加と共に徐々に高血圧を呈する系で、標準飼料に様々な精製物質を最終濃度が0.3%となるよう添加、混合したサンプルを投与した。サンプル投与の効果は、1サンプル当たりSHRラット1匹を用い、8週間飼育後、血圧値を精製物質無添加の対照群（6匹）の平均値と比較することで評価した。通常、薬理試験においては、ラット等の動物の体重に対して、一定割合の一定量の純粋な試薬水溶液を、強制的に毎日経口投与する手法が用いられる。しかし、本発明者らは、食事の際に有効物質もほぼ同時に摂取する系が、安全性をより高く確保するのに適当と考え、餌に被検物質を混合する手法を採用した。当該スクリーニング系における実験の結果、  
10 SHRラットにおいて、餌に加えられた純粋な酢酸に血圧上昇を緩和する作用があることを発見し、再度匹数を増やした試験を行い確認すると同時に、投与量を増大すると、血圧上昇抑制効果も高まることをつきとめた。  
15

### （2）高血圧と酢酸との関係

高血圧と酢酸の関係に関し、人工臓器、21巻、p. 958、1992年）には、長期透析患者において、高濃度（35mM）の酢酸を含む酢酸透析液より中濃度（8mM）の酢酸を含む重炭酸透析液に変更後、透析導入前の高血圧が高頻度で再発することが記載されている。

### （3）酢酸摂取と血中酢酸濃度との関係

ところが、上記の知見があつても、経口摂取された酢酸は体内では速やかにアセチルCoAに変化し、代謝され、多くが二酸化炭素と水にまで完

全分解されることがわかっているため、血液中の酢酸濃度を、酢酸含有組成物の経口摂取のみで、高いレベルに常に維持することは不可能である。

本発明者らは、後記参考例に示すように、酢酸水溶液の経口摂取によつて、上記の血中酢酸濃度に維持することが困難であることを、ブタを用いた実験で証明した。すなわち、酢酸水溶液を経口摂取させ、時間を追つて解剖していき、その時の各部位の血中酢酸濃度を測定した。この場合、1000g中 6g の酢酸を含む液体（酢酸水溶液：約 100 mM）を一気に飲ませたが、血中酢酸濃度が最高を示したのは、肝門脈であり、かつ、飲用後 10 分であつて、濃度は 0.8 mM であった。腹動脈では 0.4 mM であり、後大静脈では 0.18 mM にすぎなかつた。しかも、飲用後 30 分後には、肝門脈、腹動脈、後大静脈で、各々、0.5 mM、0.3 mM、0.17 mM にまで低下した。このように、体液での希釈や吸収速度の関係から、経口摂取した酢酸は、125 倍以上に希釈された形で門脈に移行すること、また、体内での酢酸の代謝は速く、速やかに血中酢酸濃度が低下していくことや静脈での酢酸濃度がほとんど変化しないことが明らかとなつた。

従つて、摂取可能な酢酸濃度で液体を摂取しても、血圧低下が生じるほどの高濃度の酢酸を血中で維持することは困難である。

事実、他の文献（麻酔と蘇生、26巻、p. 63、1990年）によると、手術に際して酢酸リングル液 1L を点滴したところ、途中で血液中の酢酸濃度は当然上昇したもの、その時点の血圧は低下するどころかやや上昇していることから、生理的な濃度で血圧を低下させる効果は期待できないことが明らかにされている上に、手術後の覚醒時には血液中の酢酸濃度はすでに開始前のレベルにまで戻っているという実験結果から、酢酸の代謝は非常に速いと判断できた。本文献では、試験薬剤投与開始直前での

血液中の酢酸濃度が男女15名で測定されているが、グラフから読み取ると、0～0.5 mg/dlであった。また、手術終了時には点滴からの酢酸の供給の結果、0.5～2.5 mg/dl（平均1.5 mg/dl）まで上昇しているが、血圧は有意ではないものの、試験薬剤投与開始直前よりやや上昇していた。本発明者らも独自に、空腹時におけるヒト血中の酢酸濃度を多数測定したが、最高濃度が0.6 mg/dl (0.1 mM)、最低濃度が0（未検出）であり、上述の文献の結果と一致していた。

このように、(i) ヒトの血中濃度が0.1～0.4 mM付近で、酢酸は血圧を低下させる効果を有しないこと、(ii) ヒトの空腹時の血中酢酸濃度は0.1 mM以下であること、(iii) 食酢を一度に経口摂取しても血中酢酸濃度はほとんど変化しないことが明らかとなった。即ち、食酢の経口摂取によって、急性の血圧低下を期待するのは不可能であることがわかった。

#### （4）食酢の効用に関する報告の検討

酢酸を高濃度に含む組成物を探してみると、調味料としての食酢をあげることができる。健康雑誌や健康に関する書籍を見ると、食酢の一種である黒酢の飲用によって高血圧の人の血圧が低下したとの記述がある。しかしながら、その有効成分が何であるかの記述は皆無である。一方、学術文献（基礎と臨床、19巻、237ページ、1985年）では、その有効成分を黒酢から探索しているが、同定には至っていない。ただ、血圧調節に働いているアンジオテンシン変換酵素（ACE）の阻害活性の高い画分について、アミノ酸分析を行った結果、多種類のアミノ酸が検出されたことから、黒酢に含まれる有効成分はペプチド、アミノ酸と考えられる。

試験管内の実験系であっても、ACE活性を阻害する物質であれば、in vivoで血圧低下作用があると期待できるということから、ACE活性の阻害程度を調べる研究も行われている。都筑らは、食酢中のACE阻

害物質について調べており(日本食品工業学会誌、39巻、188ページ、1992年)、有機酸はACE阻害と関係ないと結論づけている。

また松井らは、高麗人参酢が脳卒中易発症系高血圧自然発症ラット(SHRSP)の血圧上昇を抑制する結果を示しているが(薬理と治療、26巻、23ページ、1998年)、考察において、高麗人参のエキスが降圧作用を示すことがすでに報告されているため、高麗人参酢にも降圧作用を有する可能性があると述べている。

上記の各報告からは、食酢に血圧低下作用があることがわかつても、食酢には、酢酸が4～5%程度しか含まれていないゆえ、その作用は「酢酸」ではなく、「原料やその処理によって生じた機能性成分」により発揮されると考えるのが妥当な状況であった。また、食酢のように非常に多くの成分を含む食品での効果と、単一の成分とを比較することは難しい。成分が多くは多いほど、ある症状にプラスに働くものもあれば、逆にマイナスに機能する成分も存在することが予想できる。その総合的な結果が、食品の場合には現れると言つて過言ではないからである。

このように、微量純粋な酢酸が長期の経口摂取によって優れた血圧低下作用を発揮するという効果は、本発明者らにより見出された初めての知見であり、本発明はこの知見に基づいて完成されたものである。

酢酸自身は酸味を呈し、これを高濃度の状態で摂取することは現実的に無理がある。逆に低濃度化したとしても、大量摂取は困難を伴う。従つて、ある適度な濃度域で酢酸を摂取することが必要となる。酸味を緩和するために、アルカリによる中和や他の味成分の大量添加を行うことも可能であるが、雑味の増大や、ミネラルの過剰摂取の問題や、栄養的な偏りの課題が発生し、簡単ではない。それゆえ、本発明においては、摂取濃度の検討も行い、組成物1000g当たり、酢酸分子を0.36g～30g含有

することが好ましいと判断した。

また、この結果からヒトに換算を行い、体重 60 kg の成人が平均して 1 日当たり、0.5 g～5 g の酢酸を摂取することで、高血圧が遅延すること、すなわち高血圧予防の効果があることも明らかにした。

5 さらにまた、血圧の上昇抑制が見られるのは、酢酸摂取後、3週間を経た時期であり、逆に、2週間以内という短期の摂取では、その効果はあまり期待できない。このように3週間以上という長期に渡って、摂取することが、効果の発現につながる。

本発明の組成物を継続的に摂取する行為は、実験の結果から、将来高血  
10 圧になる可能性を秘めた人や、血圧値が境界領域（最高血圧が、140～  
180 mmHg）の人にとって高血圧予防に寄与するものである。

本発明は、上記のような各知見に基づいて完成されたものである。すな  
わち、本発明は、以下の発明を包含する。

(1) 長期経口摂取によって血圧上昇を抑制する組成物であって、酢酸、  
15 酢酸イオン及び酢酸塩から選ばれる少なくとも一種を含有すること  
を特徴とする、高血圧予防用食品又は医薬品組成物。

(2) 組成物 1000 g 当たり酢酸、酢酸イオン及び酢酸塩から選ばれる  
少なくとも一種を合計 0.36 g 以上 30 g 以下（酢酸換算量）で  
含有する、(1) に記載の組成物。

20 (3) 酢酸、酢酸イオン及び酢酸塩から選ばれる少なくとも一種の摂取量  
が合計で 1 日当たり 0.5 g～5 g（酢酸換算量）となるよう調製  
された (1) 又は (2) に記載の組成物。

(4) 摂取期間が 3 週間以上であることを特徴とする、(1) から (3)  
のいずれかに記載の組成物。

25 以下、本発明について詳細に説明する。

本発明で用いる酢酸としては、その製造法に特に限定はなく、合成法で  
5 製造されたものでも、発酵法によって製造されたものでもよい。但し、食品  
として使用する場合には、使用者のイメージ上の問題から、発酵法によ  
って製造された酢酸、すなわち食酢（醸造酢）を用いるのが好適であり、  
中でも、すっぱさを感じにくい玄米酢や、さわやかな香りを有するリンゴ  
10 酢などが更に好ましい。甘味料や香料などを駆使すれば、酸味を低減しつ  
つ酢酸を供給できる。また、酢酸ナトリウムなどの各種酢酸塩を使用する  
こともできる。

なお、本明細書中の酢酸濃度とは、解離していない酢酸分子 ( $\text{CH}_3\text{COOH}$ )、解離した酢酸イオン ( $\text{CH}_3\text{COO}^-$ )、及び解離していない酢酸  
15 塩を合計したものの酢酸に換算した濃度を意味する。なぜなら、口から摂  
取した酢酸が pH の低い酢酸溶液であっても、中和された形態の酢酸塩(例  
えば酢酸ナトリウム)であっても、また解離された酢酸イオンであっても、  
これらの中の吸収が行われる胃や小腸以降の腸管の pH は、組成物の組成にそ  
れほど影響を受けては、各部位毎にほぼ一定に保たれているため、口に入れる  
20 段階での組成物中の酢酸分子の存在状態が体内での酢酸の吸収には影響  
しないためである。従って、本発明の組成物は、酢酸、酢酸イオン及び酢  
酸塩(以下、場合により「酢酸類」という。)から選ばれる少なくとも一種  
を含有すればよい。

酢酸類の測定には、例えば東京理化器械(株)製のカルボン酸分析計 (E  
25 YELA carboxylic acid analyzer S-3000) を用いることができる。各種有機酸をカラムによって分別し、カルボキシル基と特異的に反応  
する原理を採用して有機酸を検出する本装置を用いることで、解離、非解  
離に關係なく、溶液中に含まれる酢酸類を定量することができる。

本発明の組成物は、酢酸、酢酸イオン及び酢酸塩から選ばれる少なくと

も一種と、他の原料（食品原料、医薬原料）の適当量を混合することにより得ることができる。

本発明の組成物の形態としては特に制限がなく、例えば特定保健用食品（健康食品）、酢の物、寿司、マリネ、飲料、医薬品（錠剤、カプセル剤、5 散剤、顆粒剤、細粒剤、ドリンク剤）などが挙げられる。酢酸類の添加方法についても特に制限はなく、一般的な方法によればよいが、酢酸を塩の形態でなく、合成酢酸や醸造酢のような低pH溶液の形態で使用する場合には、飲みやすさ、食べやすさの問題で、低pH化による“すっぱさ”に注意が必要である。具体的には、低pH溶液は摂取の際に、のどごしが悪10 く、むせる等の問題が発生する。高濃度としたい場合は、酢酸塩の利用及び／又はカプセル化等の態様をとることができる。

組成物に加える酢酸類の濃度は、液体の場合は、6 mM以上、固体物を含む場合は、組成物1000 g当たり酢酸類を0.36 g以上含むことが必要がある。これ未満の濃度では、極めて多量の食事をとったり、多量の15 ドリンクを飲む必要が出てくるためである。ここでは、1日当たりの摂取量を、食事の場合は1150 g程度、ドリンクの場合も同様な1 L程度と見なした上で算出し、設定している。

一方で、1日当たりの必要摂取量としては、酢酸（分子）として、0.5 g～5 g程度である。酢の物や寿司の場合では、これらを1日当たり1人前以上摂取することで、有効酢酸分子の必要量を摂取することが可能である。また、リンゴ酢等の食酢を含んだドリンクを1日当たり50 mlから1 L程度摂取することでも、有効酢酸分子の必要量を摂取することが可能である。なお、酢酸（分子）を5 g以上摂取することは可能ではあるものの、食品としての味・食べやすさ・飲みやすさを考慮すると、5 gを超25 えて摂取するのはあまり好ましいものではない。

あまりに高濃度の場合で、しかも、中和されていない酢酸を使用する場合には、胃や腸などの消化管の障害を考慮した摂取が必要となる。文献 (Japan J. Pharmacol.、41巻、p. 101、1986年、Med. Sci. Monit.、5巻、p. 1031、1999年) によると、酢酸3%までは、胃への障害というよりは、むしろ、胃粘膜を保護する作用があるとの記述がある。  
従って、この3%程度までならば、飲料の形で直接摂取しても、大きな問題になることはない。酢酸のLD<sub>50</sub>に関してはマウスを用いた学術報告があり (日本栄養・食糧学会誌、36巻、p. 283、1983年)、この研究結果から、食酢5ml/体重1kg、すなわち体重60kgの成人では、  
1回当たり300mlまでの食酢を飲むのであれば、特に消化管障害は生じないとの考察がなされている。

酢酸の効果は、具体的には、1日当たり0.5g~5g程度を長期経口摂取することによって、血圧を低下させる効果が期待できる。ここで、長期経口摂取とは、動物実験によって血圧が対照と比較して統計学的に有意に低値となるのが試験食に切り換えて3週間後であることが確認されたことから、少なくとも3週間の継続摂取をいう。

本発明の組成物は、高血圧症、特には、原因疾患が明らかでなくその90%を占めるとされている本態性高血圧やそれによって併発する脳血管障害、心疾患、その他の血管病変の予防に効果的である。

20

#### 図面の簡単な説明

図1は、対照群と酢酸群 (摂取10分、30分、60分) における肝門脈中の酢酸濃度を示す図である。

図2は、対照群と酢酸群 (摂取後10分、30分、60分) における腹動脈中の酢酸濃度を示す図である。

図3は、対照群と酢酸群（摂取後10分、30分、60分）における大静脈中の酢酸濃度を示す図である。

図4は、対照群と酢酸群における体重変化を示す図である。

図5は、対照群と酢酸群における摂餌量変化を示す図である。

5 図6は、対照群と酢酸群における摂水量変化を示す図である。

図7は、対照群と酢酸群における血圧変化を示す図である。

図8は、対照群と酢酸群における心拍数変化を示す図である。

図9は、対照群と酢酸群（0.36%、0.72%、1.5%、3%、6%、9%添加）における血圧変化を示す。

10

本明細書は、本願の優先権の基礎である特願2000-394632号および特願2001-298211号の明細書に記載された内容を包含する。

## 15 発明を実施するための最良の形態

以下に本発明を実施例および参考例により説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

### [参考例] プタを用いた酢酸の経口摂取試験

#### 1. 方法

##### 20 (1) 被験物質

被験物質として、蒸留水または試薬の酢酸（特級）を蒸留水にて希釀して6% (W/W) とした水溶液を各々150ml準備し、これらをサンプルとした。

##### (2) 投与方法

25 被験動物として、各サンプル投与群につき5匹のプタ（体重約20kg）

を使用した。被験動物は、試験前夜から絶食絶飲とした。また、試験当日に鎮静剤を投与した。鎮静状態を確認後、経口で胃内投与とした。

### (3) 投与後の屠殺

水の場合は投与後 10 分に、酢酸水溶液の場合は、投与後、10 分、3  
5 分、60 分後にそれぞれ屠殺した。

### (4) 測定項目

肝門脈、腹動脈、後大静脈の 3 箇所から採血し、血清中の酢酸濃度をガスクロマトグラフ法にて測定した。

## 2. 結果

10 血清中の酢酸濃度は以下の結果となった。

(1) 肝門脈：図 1 に示した。酢酸摂取 10 分の群は、他の 3 群と比較して有意に高い値を示した。(ANOVA 検定にて有意差あり； $p < 0.05$ )

(2) 腹動脈：図 2 に示した。酢酸摂取 10 分の群は、他の 3 群と比較して有意に高い値を示した。ANOVA 検定にて有意差あり； $p < 0.05$ )

15 (3) 後大静脈：図 3 に示した。どの群も他の群と比較して、有意差はなかった。 $(p > 0.05)$

このように、約 100 mM の酢酸水溶液の摂取によって、10 分後に門脈では比較的高い酢酸濃度を示すものの、時間と共に、急速に門脈中の酢酸濃度減少が認められた。動脈では、門脈同様、摂取 10 分後に最高値を示したが、30 分後には、通常レベルにまで戻った。末梢での酢酸の急速な取り込み・利用が生じているため、大静脈での酢酸は、酢酸摂取にも関わらず、実質的な濃度上昇は認められなかった。最も高い酢酸濃度を示したのは、酢酸摂取 10 分後の門脈で、その値は約 0.8 mM であったが、これは投与濃度の 125 分の 1 にまで希釈されていることを意味する。

25 このように酢酸の代謝は速く、摂取 30 分後には、空腹時とほとんど変

わりがない程のレベルにまで戻っていることが明らかになった。

なお、本実験は屠殺する必要があることから、人での試験は困難であるが、ブタの体重は約20kgであることより、ヒト成人(60kg)に換算すると、450mlのドリンクを一気に飲用したことに該当する。

5 また、人の透析に用いられている透析液に含まれる酢酸の濃度(8~35mM)にまで血中酢酸濃度を高めることは、ドリンク摂取によっては不可能と判断できた。

#### [実施例1] SHRラットによる酢酸の効果確認試験

##### 1. 方法

###### 10 (1) 被験物質

試薬の酢酸(特級)を蒸留水にて希釈して5%(W/V)とした水溶液を、粉末飼料に3%添加した飼料(試験食)、および何も加えない粉末飼料(対照)を用意し、これらをサンプルとした。

###### (2) 投与方法

15 被験動物として、各サンプル投与群(試験食群、対照群)1群につき6匹の高血圧自然発症ラット[SPF、SHR/NCrj、雄、4週齢；日本チャールズ・リバー(株)]を使用した。餌および水道水は自由摂取とした。

###### (3) 投与期間

20 試験食の投与開始日を1日とし、8週間とした。

###### (4) 試験系

上記被験動物は5日間の予備飼育期間を設けた。

温度20~26℃、湿度40~70%で飼育し、明暗各12時間で行った。

###### 25 (5) 血圧・心拍数の測定

1週間毎に、非観血的血圧および心拍数を測定した。血圧の測定は、非観血的

血圧測定装置を用いて Tail cuff 法により測定した。心拍数は血圧の脈拍をトリガーとして測定した。なお、測定は 5 回行い、その平均値  
5 を算出した。

## 2. 結果

### (1) 体重増加量、摂餌量、摂水量

試験開始時において、対照群の体重は平均 102.5 g に対して、試験食群のそれは、平均 101.8 g であり統計学的に有意差はなかった。8  
10 週間後の体重は、図 4 に示すように対照群と試験食群の両者間に有意差はなかった (t 検定にて、 $p > 0.05$ )。

摂餌量 (図 5) や摂水量 (図 6) においても、これも両者間に有意差はなかった (検定は t 検定法により実施。 $p < 0.05$  を有意差ありとした。)

### (2) 血圧、心拍数

試験食群では、血圧が対照群と比較して有意に低い時期は、4 週目から 8 週目までであり、血圧の上昇を抑制していることが確認できた (図 7)  
15 ( $p < 0.05$ )。

心拍数に関しても、血圧とほぼ似通った挙動を示したが (図 8)、対照群と有意差はいずれの時期においても有意差は認められなかった。

## 20 [実施例 2] 酢酸投与量を変えた餌を用いた SHR ラットの飼育試験

SHR の系統、餌の種類、餌への酢酸添加量を除けば、実験方法・条件は、ほぼ実施例 1 に準じて行った。

試験区は、試薬の酢酸 (特級) を蒸留水にて希釈して 5% (W/V) とした水溶液を、粉末飼料 (ラボ M R ストック、日本農産工業製、滅菌して  
25 使用) に、0.36%、0.72%、1.5%、3%、6%、9% 添加し

た飼料をそれぞれ投与する群、および何も添加しない粉末飼料を投与する群（対照群）を含む、合計7群を設定した。

使用した動物は、SHR/Hosラット（SPF）4週齢で、各群、動物は6匹ずつ使用した。8週間まで継続的に血圧を測定したところ（図9）、

5 0.36%添加系では、いずれの時期においても対照群に対して、有意差はなかった。0.72%添加系では5週目以降に、1.5%添加系では4週目以降に、3～9%添加系では3週目以降に、対照群と比較して有意に低いことが認められた（ANOVA検定実施、p<0.05で有意差ありとした）。このことより、血圧の上昇抑制のためには、餌に5%酢酸溶液を10 0.72%以上、すなわち、酢酸（分子）を餌1000g当たり、0.36g以上含有させることが必要であることがわかった。なお、体重、摂餌量に各群間で有意差はなかった（ANOVA検定実施：対照群の体重は0週目が71.8gで8週目が275.7g、対照群の摂餌量は0週目が15.1gで7週目が20.5g）。

15 血圧が対照群に対して有意に低くなったのは、酢酸含有餌を食べ始めて3週間目であり、2週間目までは有意差はなかった。このことから、酢酸を少なくとも3週間は継続して摂取することが必要であり、2週間以内ではほとんど効果がないことを示している。

最新の国の統計（国民栄養の現状、健康・栄養情報研究会 編、第一出版、20 p. 78、2000年）によると、調味嗜好飲料や牛乳・果汁のような飲料を除くと、日本人は平均で1116gの食品を1日当たり摂取していることになっている。従って、上記の有意差が認められた含量（5%酢酸水溶液が餌中に0.72%～9%含有）を1116g当たりに換算すると、酢酸（分子）として、約0.5g～5gの量となる。すなわち、1日当たり、平均して酢酸（分子）を0.5g～5g摂取すると、高血圧の予防

が期待できる。

#### 〔実施例3〕組成物（飲料）の製造例およびその評価

以下の組成で飲料を製造した。すなわち、酢酸（食品添加物）5 g、スクロース（食品添加物）0.2 gを水に加えて1 Lとし、混合溶解して5 飲料を調製した。この飲料の酢酸分子濃度は、83 mMであった。

該飲料は、適度の酸味を有する清涼感のある可飲適性に優れた飲料であり、酢酸分子の効果により、1日当たり100 mLから1 L程度を（0.5 g～5 gの酢酸分子）、3週間以上の長期に飲用することで、高血圧が予防できると考えられる。

10 また、成人20名を用いた試飲試験を行った。本ドリンク1000 g中における酢酸の濃度を、各々、1 g、5 g、10 g、30 g、50 g の5段階で変化させ、評価したところ、50 gでは19名が問題があるとの指摘をした。30 gでは問題あるとの認識を示した人数は、10名にすぎず、10 g以下では18名以上の人人が飲みやすいとの回答を示した。従って、15 ドリンク中の酢酸濃度は、1000 g中、30 g以下が好ましいと判断できた。

#### 〔実施例4〕食品の製造例

以下の組成で酢酸含有食品（4人前）を製造した。すなわち、グリーンアスパラ12本、ベーコン2枚、かつおぶし2 g、醤油30 mL、酢酸（食品添加物）2.3 g、水道水45 mLをよく混合して作成した。この食品の液体部分の酢酸分子濃度は、約500 mM（液体1 L当たり、約30 gの酢酸分子を含有）であった。

該食品は、適度の酸味を有する清涼感のある可食適性に優れた酢の物であり、酢酸分子の効果により、1日当たり1人前から、毎食時に1人前食べる形、すなわち1日当たり3人前程度を（1日当たり0.58 g～1.

7.3 g の酢酸分子) 長期に食することで、血圧上昇が抑制され、その結果、高血圧を予防できると考えられる。

〔実施例 5〕 食品の製造例

以下の組成及び手順で酢酸含有食品を製造した。すなわち、まず材料として、米3合、水3合、甘塩鮭3切れ、生しいたけ(千切り)4個、しめじ1パック、錦糸卵卵3個分、青じそ(千切り)10枚、混合調味料A(酒大さじ2、水大さじ2、塩ひとつまみの混合液)、混合調味料B(米酢(酢酸濃度4.5%) 大さじ4、砂糖大さじ5、塩小さじ2の混合液)を準備する。

(1) 焼いた甘塩鮭をのせて米を炊き、蒸らす。(2) 鮭を取り出し、骨と皮を除いた後、大きくほぐす。(3) 生しいたけ及びしめじを合わせて、調味料Aで酒蒸しする。(4) ご飯を調味料Bであえ、すし飯を作る。(5) これに、ほぐした鮭、酒蒸しした生しいたけ及びしめじを加えて混合し、錦糸卵及び青じそ(千切り)を散らす。

該食品は、適度の酸味を有し、美味しさに優れた寿司であり、酢酸分子を前記食品当たり約2.7 g 含み、1日当たり、前記仕上がり食品の1/4~1/3程度の量(0.68 g~0.9 g の酢酸分子)を1回~3回食することによって(計 0.68 g~2.7 g の酢酸分子)、血圧上昇が抑制され、その結果、高血圧を予防できると考えられる。

〔実施例 6〕 飲料の製造例

以下の組成で飲料を製造した。すなわち、酢酸(食品添加物)5 g、ステビオサイド(食品添加物)0.5 g を水に加えて1 L とし、混合溶解して飲料を調製した。この飲料の酢酸分子濃度は、83 mM であった。

該飲料は、適度の酸味を有する清涼感のある可飲適性に優れた飲料であり、酢酸分子の効果により、1日当たり100 ml から1 L 程度を(0.

5 g～5 g の酢酸分子) 長期に飲用することで、血圧上昇が抑制され、その結果、高血圧を予防できると考えられる。

〔実施例 7〕 飲料の製造例

以下の組成で飲料を製造した。すなわち、リンゴ酢(酢酸濃度 5 %) 小さじ 2、はちみつ小さじ 2、冷水 150 ml を混合溶解して飲料を調製した。この飲料の酢酸分子濃度は、約 120 mM であった。

該飲料は、適度の酸味を有する清涼感のある可飲適性に優れた飲料であり、酢酸分子の効果により、1 日当たり 100 ml から 700 ml 程度(0.7 g～5 g の酢酸分子) を長期に飲用することで、血圧上昇が抑制され、その結果、高血圧を予防できると考えられる。

〔実施例 8〕 粉末の製造例

酢酸をデキストリンに吸着・乾燥させ、酢酸を 15 % (W/W) の含量で含む粉末を調製した。この粉末 6 重量部を、砂糖、脱脂粉乳及び乳糖からなる粉末 9 4 重量部に添加し、充分混合して粉末を得た。

該粉末は、適度の酸味を有し、1 日当たり 100 g (0.9 g の酢酸分子) を長期に経口摂取することで、血圧上昇が抑制され、その結果、高血圧を予防できると考えられる。

〔実施例 9〕 錠剤の製造例

酢酸ナトリウムを錠剤 100 g 当たり 1.25 g (1錠当たり 25 mg) 含む錠剤を製造した。該錠剤を 1 日当たり 70 g (35錠、0.63 g の酢酸分子) を長期経口摂取することで、血圧上昇が抑制され、その結果、高血圧を予防できると考えられる。

〔実施例 10〕 高血圧症者での酢酸の効果確認試験

1. 方法

25 (1) 被験飲料

被験飲料は、酢酸 1.5 g を含有する飲料、酢酸 0.75 g と乳酸 1 g を含有する飲料、および酢酸の代わりに乳酸を 2 g を含有するプラセボ飲料（いずれも 100 ml / 本）を用いた。表 1 に各被験飲料の組成を示す。

3 飲料は、酸味が若干異なる以外、外観、甘味、塩味等がほとんど同じ  
5 であり、外観上まったく区別できないことを確認した。酢酸としては、酸味が穏やかで、風味も好ましい食酢（（株）ミツカン社製「リンゴ酢」：酢酸濃度 5 % (W/V)）を用いた。乳酸は発酵乳酸を使用した。

表 1：被験飲料の成分組成

	食酢配合飲料		プラセボ飲料
	High-dose	low-dose	
酢酸 (mg)	1500	750	0
乳酸 (mg)	0	1000	2000
水分 (g)	94.8	95.5	96.3
タンパク質 (g)	0	0	0
脂質 (g)	0	0	0
炭水化物 (g)	4.2	3.5	2.5
灰分 (g)	1	1	1
ナトリウム (mg)	5	5	5
カリウム (mg)	550	550	550
カルシウム (mg)	60	60	60
ビタミン C (mg)	50	50	50
総量 (g)	102	102	102
熱量 (kcal)	15	12	8

### 1) 選定基準

対象は、試験開始前の3ヶ月間において、収縮期血圧が140～180 mmHg あるいは拡張期血圧が90～105 mmHg を持続的に呈する軽症および中等症高血圧症者とした。ただし、二次性高血圧症の者、医師により緊急的に降圧剤の投与が必要と判断された者、アルコール中毒、重度の貧血のある者、重篤な疾患に罹患中の者は除外した。さらに、なんらかの内服薬を定期的に服用していた者および血圧に影響を与える可能性のあるサプリメントの常飲者は除外した。

### 2) 対象被験者

上記の条件を満たすボランティア57名を収縮期血圧、拡張期血圧、年齢、性別においてマッチングするよう19名ずつ3群に分けた。57名中、個人的理由で投与期間中にのべ8日間以上飲用を怠った者2名と検査日に来院が困難となった者4名の計6名についてはデータ解析から除外した。

結果として、解析対象となった有効対象者数は51名で、年齢は51.2 ± 8.1歳、男性31名、女性20名であった。3群間で、年齢、性別、体重、BMI、血圧、脈拍に有意な差を認めなかった。

### (3) 試験の概要

#### 1) 試験方法

試験は二重盲検法を採用し、2種の酢酸含量の異なる酢酸含有飲料とプラセボ飲料の3群間並行群間比較試験とした。

#### 2) 試験期間

試験期間は、前観察（非摂取）期間3週間、摂取期間8週間、後観察（非摂取）期間4週間の計15週間とした。

#### 3) 摂取方法

被験飲料の摂取は、現状の食生活を行なながら、1日1回、毎朝、プラ

セボ飲料 (100ml) もしくは酢酸を0.75g、あるいは酢酸を1.5g含有する100ml酢酸含有飲料のうちいずれかを1本(100ml)を摂取することとした。被検者には、試験期間中、暴飲暴食を避けるよう指導を行い、それ以外の日常生活については特に変えることのないよう指示した。

#### 5 (4) 検査項目および方法

##### 1) 血液検査および尿検査

試験開始前に実施した予備検査を除き、試験期間中において、前観察期間の終了時(摂取期間直前)、摂取期間の終了時の計2回、血液・尿検査を

10 実施した。

血液検査は、前夜9時以降の飲食を避けた空腹状態で、午前8時30分から11時までに採血を終えるように実施し、臨床検査会社に測定を依頼した。また、採血は、血清タンパク成分や血清脂質値、レニン活性への外因的影響を避けるため10分以上の安静状態を維持した後、坐位にて行った。

15 尿検査は、試験紙法を採用し、糖、タンパク、ウロピリノーゲン、潜血を検査した。

##### 2) 血圧および身体測定

血圧・脈拍測定は、午前8時30分から11時30分とし、被験者毎に

20 検査時間を固定した。検査当日は水および被験飲料以外はなにも摂取しない状態で来院させ、来院後10分間以上の安静の後、座位・着衣脱靴状態で、左腕肘部を測定部位とし、1分間の間隔をあけて3回測定した。血圧測定値は、収縮期血圧が中央値を示した際の血圧および脈拍数をその日の血圧・脈拍数とした。血圧測定は試験期間中において、前観察期間前、摂取期間直前、摂取開始後の2、4、6、8週間目、摂取終了から2、4週

間目（後観察期間）の合計 8 回実施した。

体重は、医師診察・問診時に測定を行った。体重測定は、着衣による影響を出来る限り除外できるように心掛けた。

### 3) 診察・問診

5 医師による診察および問診を行い、有害事象をすべて記録した。特に、自覚症状および副作用の出現の有無については詳細に問診を行った。

#### （5）解析方法

摂取期間における血圧および脈拍数の群間比較は、二元配置分散分析 (ANOVA) を行い、摂取被験飲料および摂取期間の主効果と交互作用について 10 解析した。さらに、摂取期間に主効果がみられた場合、摂取直前の血圧値との多重比較検定を Dunnet 多重比較検定法により行った。また、それ以外の被験者内測定値および血液検査結果については paired *t* test を、摂取被験飲料間については *t* test を採用した。なお、統計ソフトは（株）SPSS 社製 SPSS Ver. 10 を使用し、いずれも有意水準は両側検定で 5 % 以下とし 15 た。

## 2. 結果

### （1）血圧・脈拍数

試験期間中における血圧および脈拍の推移を表 2 に示す。収縮期血圧において、二元配置分散分析の結果、摂取期間中の収縮期血圧が 3 群間で異なる変動を示した（ $P < 0.05$ ）。

酢酸 1.5 g/day 摂取群（以下、high-dose 群）、酢酸 0.75 g/day 摂取群（以下、low-dose 群）では、摂取 6 週間から摂取終了まで有意な降圧効果が認められた。一方、プラセボ飲料摂取群（以下、placebo 群）では、摂取期間中を通じて血圧に有意な変化はみられなかった。

25 摂取直前を基準とした収縮期血圧変化量では、high-dose 群で摂取 4 週

間後以降に、また low-dose 群では摂取 6 週間後以降に、placebo 群と有意差がみられた（表 3）。high-dose 群と low-dose 群間においては有意差は認めなかった。

拡張期血圧は、二元配置分散分析の結果、被験飲料と摂取期間に交互作用を認めず摂取期間に主効果を認めた（ $P < 0.05$ ）。high-dose 群では摂取 4 週間後以降、また low-dose 群では摂取 6 週間後以降に有意な血圧降下がみられた（ $P < 0.05$ ）が、placebo 群では摂取期間中有意な変動はみられなかった。

摂取直前を基準とした拡張期血圧変化量では、high-dose 群において摂取 4 週間後以降に placebo 群と有意差が認められた。

表 2：血圧および脈拍数の変化

		摂取3週間前	ベースライン(摂取直前)	飲料摂取期間	
				2週間目	4週間目
SBP (mmHg)	high-dose	152.1 ± 8.4	151.7 ± 13.2	147.2 ± 14.6	141.1 ± 17.3 *
	low-dose	151.7 ± 7.5	151.8 ± 8.6	151.8 ± 10.9	146.1 ± 19.0
	placebo	151.6 ± 7.0	151.1 ± 9.1	150.5 ± 13.6	151.8 ± 13.9
DBP (mmHg)	high-dose	90.8 ± 7.8	89.5 ± 6.1	88.0 ± 7.8	84.5 ± 7.4 **
	low-dose	90.9 ± 10.8	89.9 ± 9.6	87.2 ± 11.3	86.1 ± 11.4
	placebo	89.8 ± 7.0	90.1 ± 6.0	89.9 ± 8.4	90.4 ± 7.7
Pulse rate (beats/min)	high-dose	70.5 ± 7.8	69.1 ± 7.5	70.7 ± 10.3	67.7 ± 10.1
	low-dose	72.6 ± 5.3	71.4 ± 7.1	74.1 ± 9.4	71.4 ± 9.4
	placebo	73.3 ± 5.8	71.4 ± 6.3	71.9 ± 6.5	73.4 ± 8.8
飲料摂取期間					
6週間目		8週間目		摂取終了2週間後	摂取終了4週間後
SBP (mmHg)	high-dose	136.7 ± 15.7 ***	136.9 ± 16.6 **	148.1 ± 16.5	147.9 ± 16.4
	low-dose	141.7 ± 14.4 **	141.2 ± 16.9 **	148.1 ± 11.6	148.6 ± 14.2
	placebo	151.8 ± 11.8	152.8 ± 8.5	151.0 ± 10.2	150.2 ± 12.3
DBP (mmHg)	high-dose	83.1 ± 7.5 ***	83.0 ± 7.1 ***	88.4 ± 6.2	88.4 ± 9.7
	low-dose	84.8 ± 11.1 *	84.8 ± 10.1 *	88.5 ± 11.3	88.9 ± 9.3
	placebo	89.6 ± 7.1	89.9 ± 7.5	89.4 ± 7.8	88.4 ± 8.7
Pulse rate (beats/min)	high-dose	68.6 ± 11.7	67.7 ± 10.1	68.3 ± 10.2	68.2 ± 8.5
	low-dose	72.8 ± 10.5	70.7 ± 10.0	71.9 ± 7.4	69.6 ± 6.7
	placebo	71.4 ± 8.1	72.2 ± 7.5	71.1 ± 9.1	71.3 ± 8.5

SBP: systolic blood pressure (収縮期血圧)

DBP: diastolic blood pressure (拡張期血圧)

\*p<0.05 \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001

表3：血圧と心拍数の変化

	ベースライン	飲料摂取期間				摂取終了2週後		摂取終了4週後	
		2週目	4週目	6週目	8週目				
SBP (mmHg)	high-dose	0.0	-4.4 ± 11.5 p<0.05	-10.6 ± 16.3 p<0.001	-14.5 ± 14.1 p<0.01	-14.8 ± 17.5 p<0.01	-3.5 ± 12.1 p<0.05	-3.8 ± 14.7 p<0.05	
	low-dose	0.0	0.0 ± 9.5	-5.7 ± 16.7 p<0.01	-10.1 ± 11.7 p<0.01	-10.6 ± 14.8 p<0.01	-3.7 ± 11.3 p<0.05	-3.2 ± 12.5 p<0.05	
DBP (mmHg)	placebo	0.0	-0.6 ± 10.9	0.7 ± 13.5	0.8 ± 11.0	1.7 ± 10.8	-0.1 ± 14.9	-0.9 ± 16.9	
	high-dose	0.0	-1.5 ± 4.2 p<0.05	-4.9 ± 6.0 p<0.05	-6.4 ± 6.1 p<0.01	-6.5 ± 6.6 p<0.01	-1.1 ± 5.7 p<0.05	-1.1 ± 6.9 p<0.05	
Pulse rate (beats/min)	low-dose	0.0	-2.7 ± 8.1	-3.8 ± 11.1	-5.1 ± 9.6	-5.1 ± 9.3	-1.4 ± 8.4	-1.0 ± 7.4	
	placebo	0.0	-0.2 ± 6.8	0.3 ± 6.5	-0.5 ± 7.2	-0.2 ± 3.7	-0.7 ± 8.4	-1.7 ± 6.5	
Pulse rate (beats/min)	high-dose	0.0	1.6 ± 5.1	-1.4 ± 4.6	-0.5 ± 6.5	-1.4 ± 5.3	-0.8 ± 4.4	-0.9 ± 5.2	
	placebo	0.0	2.7 ± 3.9	0.1 ± 5.4	1.4 ± 7.6	-0.7 ± 6.0	0.5 ± 5.1	-1.8 ± 5.1	

SBP: systolic blood pressure (収縮期血圧)

DBP: diastolic blood pressure (拡張期血圧)

## (2) 体重・BMI

5 BMIは、摂取前後でいずれの群も有意な変化はみられなかった。

## (3) 血液検査値・尿検査

いずれの群についても、いくつかの項目で摂取前後の値に有意差がみられたが、いずれも正常範囲内のわずかな変化であり、症例ごとに調査した結果、正常値から異常値へ変動した症例は1例もないことが確認された。

10 また、尿検査については、いずれの群においても、各1例ずつ、潜血尿もしくは異常変動がみられたが、問題となる異常ではなかった。

## (4) 診察・問診

摂取飲料群間の有害事象発現率に差はみられなかった。また、いずれの有害事象も被験飲料との因果関係は乏しいと判断された。診察・問診においては、特記すべき症状はいずれの群も認められなかった。

## 3. まとめ

以上の結果より、酢酸を1日当たり当たり0.75g、あるいは1.5g程度、少なくとも4週間以上継続摂取することにより、軽症および中等

症高血圧症者の血圧が有意に下がることが確認され、本発明にかかる組成物の上記高血圧症者における有効性が確認された。同時に、安全性の点でも、酢酸含有飲料は何ら問題がないことが証明された。

5 本明細書中で引用した全ての刊行物、特許及び特許出願をそのまま参考として本明細書中にとり入れるものとする。

#### 産業上の利用の可能性

本発明により、血圧上昇を抑制せしめる安全で安心な組成物が提供され  
10 10 本発明の組成物は、血圧上昇を抑制することができる。特に、血圧が境  
界領域であったり、本態性高血圧の宿命を有する生活者にとって、血圧上  
昇の抑制に有効で  
ある。

## 請 求 の 範 囲

1. 長期経口摂取によって血圧上昇を抑制する組成物であって、酢酸、酢酸イオン及び酢酸塩から選ばれる少なくとも一種を含有することを特徴とする、高血圧予防用食品又は医薬品組成物。
2. 組成物 1000 g 当たり酢酸、酢酸イオン及び酢酸塩から選ばれる少なくとも一種を合計 0.36 g 以上 30 g 以下（酢酸換算量）で含有する、請求の範囲第 1 項に記載の組成物。
3. 酢酸、酢酸イオン及び酢酸塩から選ばれる少なくとも一種の摂取量が合計で 1 日当たり 0.5 g ~ 5 g（酢酸換算量）となるよう調製された請求の範囲第 1 項又は第 2 項に記載の組成物。
4. 摂取期間が 3 週間以上であることを特徴とする、請求の範囲第 1 項から第 3 項のいずれか 1 項に記載の組成物。

1/9

図 1

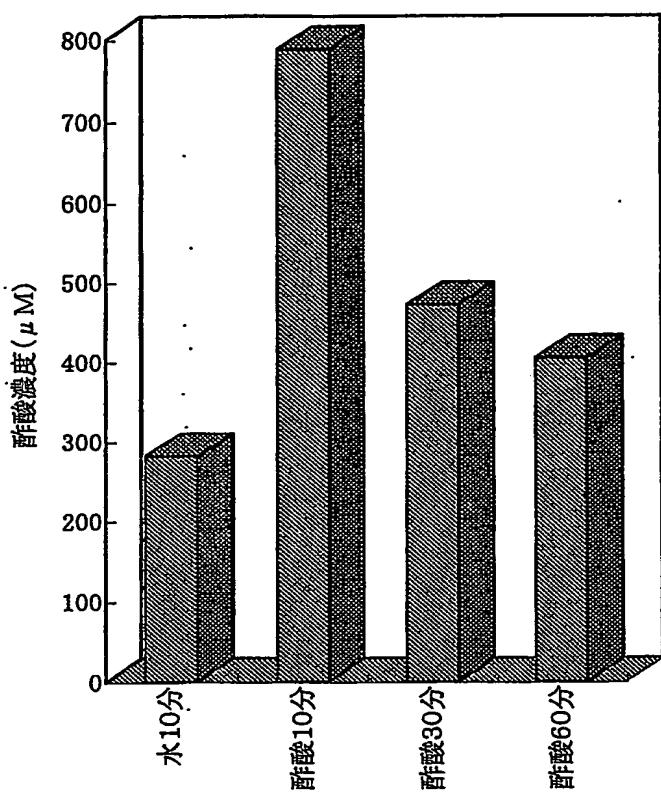


図 2

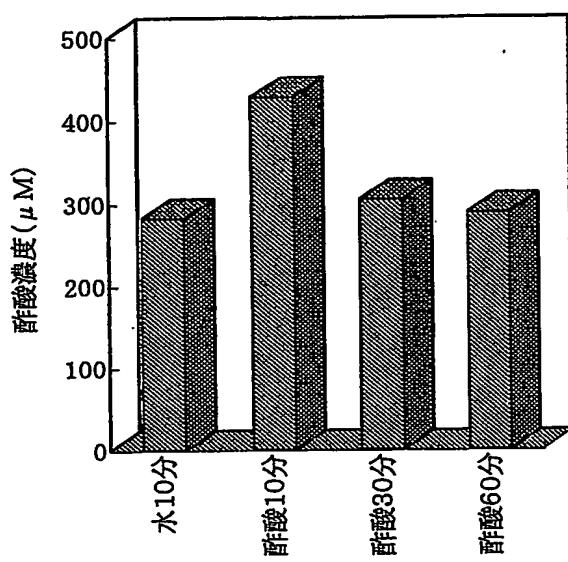


図 3

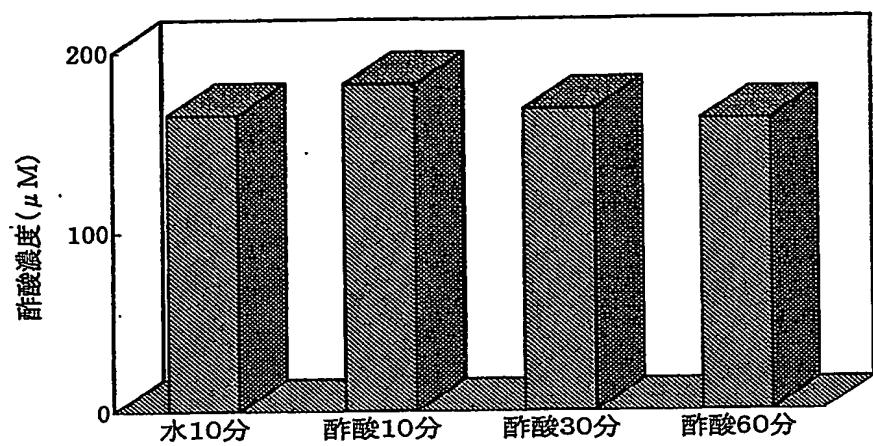


図 4

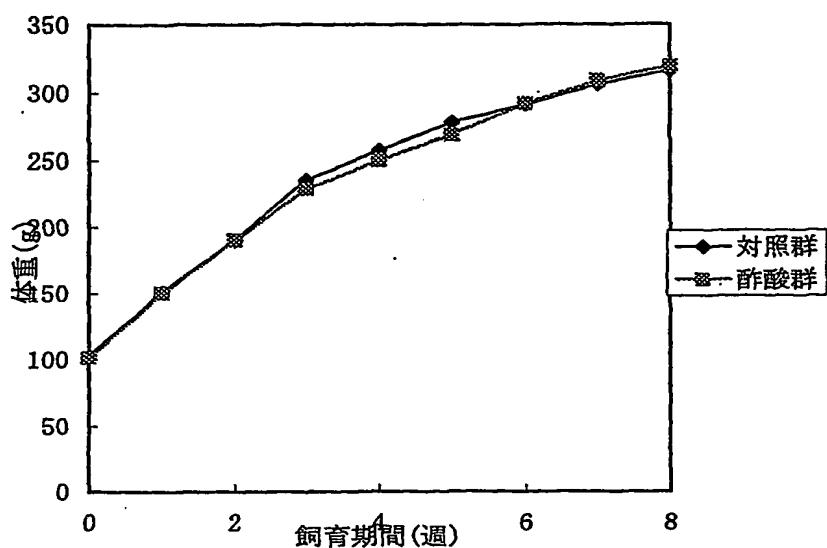
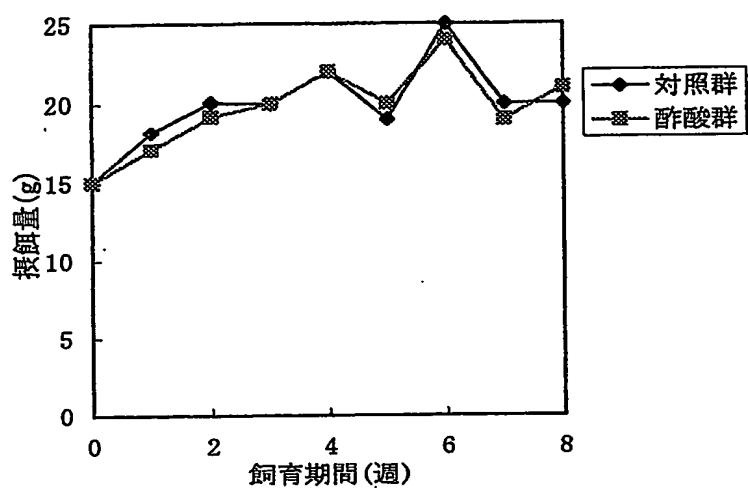


図 5



6/9

図 6

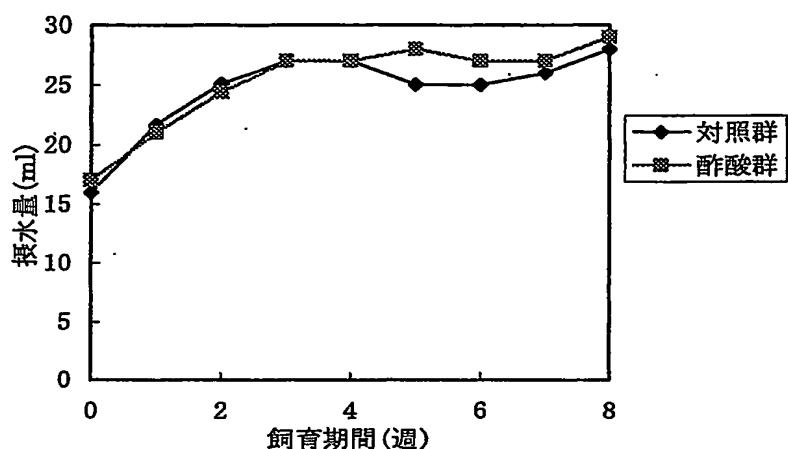


図 7

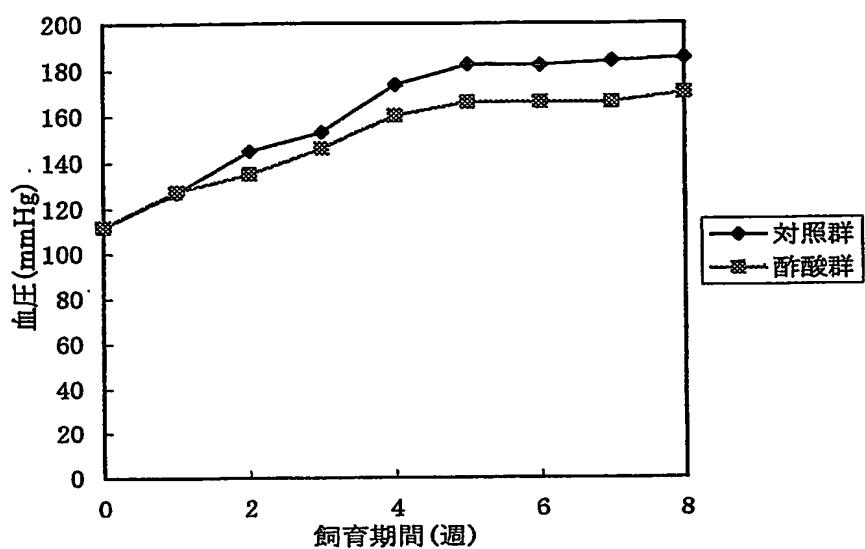
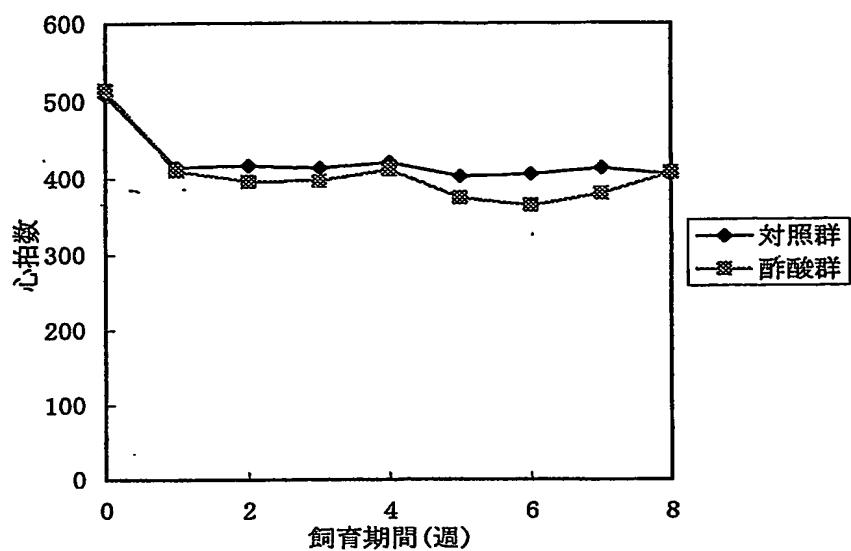
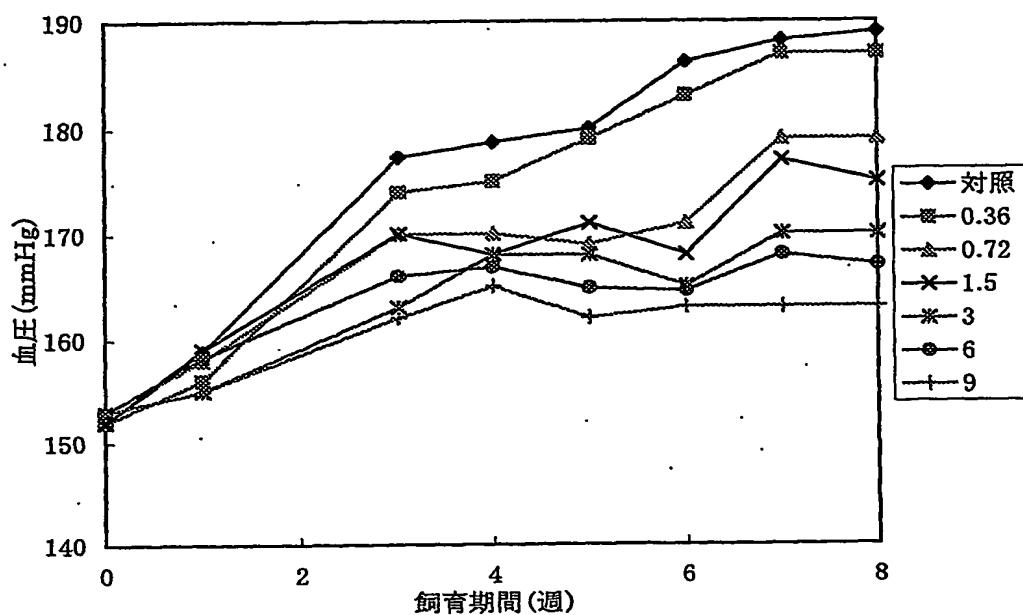


図 8



9/9

図 9



## 特許協力条約に基づく国際出願願書

原本（出願用）- 印刷日時 2002年03月04日 (04. 03. 2002) 月曜日 15時29分55秒

PH-1514-PCT

VIII-5-1	不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て 不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て (規則4.17(v)及び51の2.1(a)(v))	<p><b>本国際出願に</b>関し、</p> <p>株式会社ミツカングループ本社は、 本国際出願の請求項に記載された対象が以下のよう に開示されたことを申し立てる。</p>
VIII-5-1 (i)	開示の種類	刊行物
VIII-5-1 (ii)	開示の日付:	2001年12月23日 (23. 12. 2001)
VIII-5-1 (iii)	開示の名称:	Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, Vol. 65, December 2001, 2690-2694
VIII-5-1 (iv)	開示の場所:	
VIII-5-1 (v)	本申立ては、次の指定国のためになされたものである。:	<b>すべての指定国</b>

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/01967

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl' A61K31/19, A61P9/12, A23L1/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl' A61K31/19, A61P9/12, A23L1/30

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 6-90733 A (Gun Ei Chemical Industry Co., Ltd.), 05 April, 1994 (05.04.94), Particularly, page 1, column 1, 2nd line from the bottom to column 2, line 7 (Family: none)	1-4
X	JP 10-28567 A (Kazumasa ITO), 03 February, 1998 (03.02.98), Particularly, page 1, column 2, lines 4 to 17 (Family: none)	1-4
X	JP 63-198953 A (Nakano Vinegar Co., Ltd.), 17 August, 1988 (17.08.88), Particularly, claims (Family: none)	1-4

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"%" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
16 April, 2002 (16.04.02)Date of mailing of the international search report  
23 April, 2002 (23.04.02)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/01967

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KONDO S. et al., Antihypertensive Effects of Aceic Acid and Vinegar on Spontaneously Hypertensive Rats, Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 2001, Vol.65, No.12, pages 2690 to 2694	1-4

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
Int. C1' A61K31/19, A61P9/12, A23L1/30

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
Int. C1' A61K31/19, A61P9/12, A23L1/30

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 6-90733 A (群栄化学工業株式会社) 1994.04.05, 特に第1頁第1欄下から第2行～同頁第2欄第7行 (ファミリーなし)	1-4
X	JP 10-28567 A (伊藤 和正) 1998.02.03, 特に第1頁第2欄第4～17行 (ファミリーなし)	1-4
X	JP 63-198953 A (株式会社 中塩酢店) 1988.08.17, 特に特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-4

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「I」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16. 04. 02

国際調査報告の発送日

23.04.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

伊藤 幸司

4 C 9450



電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X	KONDO S. et al., Antihypertensive Effects of Aceic Acid and Vinegar on Spontaneously Hypertensive Rats, <i>Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry</i> , 2001, Vol. 65, No. 12, pages 2690 - 2694	1 - 4